



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Imagiologia

### **Alterações imagiológicas em doentes com primeiro episódio psicótico.**

Constança Maria Abecasis Jalles

---

**JULHO'2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Imagiologia

### **Alterações imagiológicas em doentes com primeiro episódio psicótico.**

Constança Maria Abecasis Jalles

**Orientado por:**

Professora Doutora Sofia Cristina Pereira Coutinho Reimão

---

**JULHO'2017**



## Resumo

**Propósito:** Os estudos de imagens têm demonstrado uma importância crescente na avaliação de primeiros episódios psicóticos (PEP), não só na possível detecção de alterações estruturais causais mas também na investigação fisiopatológica das alterações psicóticas. Uma vez que muitos dos episódios psicóticos estão associados a consumos de substâncias psicoactivas, reveste-se de particular importância, a compreensão dos mecanismos subjacentes a esta associação. Nesta tese, utilizaram-se estudos de neuroimagem com Ressonância Magnética (RM) para se avaliar a existência de alterações estruturais associadas ao PEP, com particular enfoque na presença de variações das dimensões do sistema ventricular, e no estudo de alterações da neuromelanina (NM) no *locus coeruleus* (LC) e na substância nigra (SN) comparando doentes com PEP com e sem consumo de substâncias.

**Métodos:** Estudo transversal caso-controlo, que incluiu 38 indivíduos: 30 doentes com PEP (19 dos quais com história de consumo de substâncias, especialmente canabinóides, 10 sem história de consumos destas substâncias e 1 em que esta história de consumos era desconhecida) e 8 controlos sem história de alterações psiquiátricas, com idade e escolaridade aproximadas, sem história de consumo de substâncias. Todos os doentes com PEP foram diagnosticados por um psiquiatra segundo métodos qualitativos e escalas psicopatológicas para avaliação da presença de sintomas positivos e negativos. Os controlos foram recrutados entre funcionários do hospital e estudantes, tendo sido submetidos a avaliação psiquiátrica.

Efectuou-se uma análise de imagens convencionais de RM para identificação de alterações estruturais e, para cada indivíduo, foi calculado o índice de Evans. Adicionalmente, utilizando uma sequência de RM específica para detecção da NM, foi avaliada qualitativamente a visibilidade, simetria e intensidade de sinal do LC, e foi calculado o *contrast ratio* (CR) na SN.

**Resultados:** No grupo de doentes com PEP foi possível detectar alguns achados imagiológicos, sem clara associação etiológica, não se detectando diferenças entre os grupos com e sem consumos de substâncias. Não foram detectadas diferenças significativas das dimensões dos ventrículos laterais ou do índice de Evans entre os doentes com PEP e os controlos saudáveis. No estudo por RM da NM, identificou-se um aumento de intensidade de sinal no grupo de PEP comparativamente aos controlos, com diferença estatisticamente significativa na vertente interna da SN. Nos doentes com PEP e consumo de substâncias, identificou-se um aumento significativo de intensidade de sinal na vertente interna da SN, sendo estatisticamente significativo à direita comparativamente aos doentes sem consumos e aos controlos. O LC teve maior variabilidade no grupo de doentes (mais frequentemente não visível ou mais hiperintenso), e em especial no grupo de doentes com consumos, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa.

**Conclusões:** Os estudos de RM utilizando sequências específicas para detecção da NM permitiram identificar um aumento da sua concentração na SN de doentes com PEP, em especial em doentes com utilização de substâncias psicoactivas. Estas alterações podem traduzir o aumento da dopamina relacionada com estes consumos, permitindo investigar esta associação e, no futuro, possibilitar um contributo na compreensão fisiopatológica dos PEP.

**Palavras-chave:** primeiro episódio psicótico, ressonância magnética, substância nigra, *locus coeruleus*, neuromelanina, dopamina, noradrenalina.

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.**

# Abstract

**Purpose:** Imaging studies have shown a growing importance in the evaluation of first episode psychosis (FEP), not only in the possible detection of causal structural alterations but also in the pathophysiological investigation of psychotic alterations. Since many of the psychotic episodes are associated with substance use, it is of particular importance to understand the mechanisms underlying this association.

In this thesis, magnetic resonance (MR) neuroimaging studies were used to assess the existence of structural alterations related to FEP, particularly, variations of the dimensions of the ventricular system and alterations of the neuromelanin (NM) signal in the *locus coeruleus* (LC) and in the substantia nigra (SN), comparing FEP patients with and without substance abuse.

**Methods:** A cross-sectional case-control study was carried out, including 38 subjects: 30 patients with FEP (19 of those had history of substance abuse, especially cannabinoids, 10 had no history of substance abuse and 1 in which that history was unknown) and 8 controls without any history of psychiatric disorders, with similar age and education, and no history of substance use. All patients with FEP were diagnosed by a psychiatrist according to qualitative methods and psychopathological scales to evaluate the presence of positive and negative symptoms. Controls were recruited within hospital staff and students and underwent psychiatric evaluation.

An analysis of conventional MR imaging was performed to identify structural changes and, for each subject, the Evans index was calculated. Additionally, using a specific MR sequence to detect NM, the LC was qualitatively assessed according to its visibility, symmetry and signal intensity, and the contrast ratio (CR) of the SN was calculated.

**Results:** In the group of patients with FEP it was possible to identify some imaging findings but without a clear etiological association, and no differences were detected between the groups with and without substance abuse. No significant differences in the

lateral ventricle dimensions or in the Evans index were found within patients with FEP and healthy controls. In the MR study of NM, an increase in the signal intensity was identified in the FEP group compared to the controls, with a statistically significant difference in the internal portion of the SN. In patients with FEP and substance abuse, a significant increase in signal intensity was identified in the internal portion of the SN, being statistically significant on the right side compared to both FEP non-consumers and controls. LC had greater variability in the group of patients (more often not visible or more hyperintense), and especially in the group of patients with substance abuse, but with no statistically significant difference.

**Conclusions:** MRI studies using specific sequences for NM detection have identified an increase in its concentration in the SN of patients with FEP, especially in patients with substance use. These changes may reflect the increase of dopamine related to these consumptions, allowing to investigate this association and, in the future, may contribute to the pathophysiological understanding of FEP.

**Keywords:** first episode psychosis, magnetic resonance imaging, substantia nigra, *locus coeruleus*, neuromelanin, dopamine, noradrenaline.





# Índice Geral

Resumo.....	II
Abstract .....	IV
Índice Geral .....	VII
Lista de Abreviaturas .....	VIII
1. Introdução .....	1
2. Métodos .....	6
2.1 Doentes e Controlos .....	6
2.2 Protocolo de RM .....	8
2.2.1 Protocolo de Imagem .....	8
2.2.2 Análise das Imagens.....	8
2.3 Análise Estatística .....	11
3. Resultados.....	13
3.1 Alterações Estruturais Identificadas com Sequências Convencionais.....	13
3.2 Análise das Dimensões do Sistema Ventricular.....	15
3.3 Análise da Neuromelanina – <i>Locus Coeruleus</i> .....	16
3.4 Análise da Neuromelanina – Substância Nigra.....	17
4. Discussão.....	20
4.1 Limitações do Estudo .....	24
4.2 Conclusões .....	24
Agradecimentos .....	26
Bibliografia.....	27

## Lista de Abreviaturas

PEP – Primeiro episódio psicótico

OMS – Organização Mundial de Saúde

APA – *American Psychiatric Association*

DSM-5 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> edition*

RM – Ressonância Magnética

SN – Substância Nigra

ATV – Área Tegmental Ventral

LC – *Locus Coeruleus*

NM – Neuromelanina

HSM – Hospital Santa Maria

PACS – *Picture Archive and Communication System*

CR – *Contrast ratio*

# 1.Introdução

A psicose é um quadro psicopatológico com um grande impacto na vida do doente e das pessoas que o rodeiam. Só a esquizofrenia afecta, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 0,3% da população mundial, não sendo esta a única perturbação psiquiátrica susceptível à manifestação de sintomas psicóticos, pois estes podem estar presentes não só em perturbações do espectro da esquizofrenia, como em perturbações do humor [1, 2, 3, 4].

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>th</sup> edition* (DSM-5), as perturbações psicóticas definem-se pela existência de um ou mais dos seguintes sintomas: delírios, alucinações ou discurso desorganizado (por exemplo, descarrilamento frequente<sup>1</sup> ou incoerência<sup>2</sup>). E podem ainda ser acompanhados por comportamento grosseiramente desorganizado ou catatónico, e sintomas negativos (por exemplo, diminuição da expressão emocional, abulia<sup>3</sup>, alogia<sup>4</sup>, anedonia<sup>5</sup>, associalidade<sup>6</sup>) [5]. A primeira manifestação destes sintomas na vida de um indivíduo define-se como primeiro episódio psicótico (PEP).

Recentemente, a imagiologia tem tido uma importância crescente na tentativa de compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da psicose. No contexto da esquizofrenia, as alterações estruturais mais frequentemente documentadas, principalmente em estudos de ressonância magnética (RM), são o aumento do volume dos ventrículos, particularmente os ventrículos laterais [6, 7, 8, 9], e a redução do volume da substância cinzenta cerebral, esta última de localização não homogénea [6, 7, 8, 9, 10]. Apesar de já terem sido descritas reduções dimensionais de todas as regiões

---

<sup>1</sup> Descarrilamento – curso do pensamento perde-se para uma linha colateral de pensamentos.

<sup>2</sup> Incoerência – desestruturação sintática (em casos mais graves pode tornar-se uma “salada de palavras”).

<sup>3</sup> Abulia – diminuição de actividades intencionais motivadas auto-iniciadas.

<sup>4</sup> Alogia – pobreza de discurso.

<sup>5</sup> Anedonia – diminuição da capacidade de experienciar prazer.

<sup>6</sup> Associalidade – aparente falta de interesse em interacções sociais.

cerebrais, o lobo temporal é o que tem apresentado dados mais consistentes, com particular incidência na circunvolução temporal superior [7, 10] e nas regiões temporais internas – nomeadamente, na amígdala, no hipocampo e no parahipocampo [6, 7, 9]. Também a nível subcortical foram reportadas alterações, como a persistência do *cavum* do septo pelúcido, o aumento do volume do *striatum* e do *globus pallidus* (que tem sido relacionado com a utilização crónica de neurolépticos típicos), e ainda alterações menos consistentes de variação do volume do tálamo [6, 7].

Salienta-se que o alargamento descrito do sistema ventricular apresenta uma magnitude semelhante à da redução da substância cinzenta, o que sugere que a ventriculomegália poderá decorrer desta redução [6, 8], provavelmente mais acentuada quanto maior a progressão da doença e a dose acumulada de antipsicóticos [8]<sup>7</sup>, sendo particularmente importante referir a existência de estudos que correlacionam a diminuição da substância cinzenta cortical com a utilização de antipsicóticos [8, 10].

Também têm sido descritas alterações da substância branca em doentes com PEP sugestivas de degeneração axonal e desmielinização, nomeadamente no corpo caloso e em feixes associativos fronto-parieto-temporais e fronto-parieto-occipitais [11]. No entanto, uma vez que as alterações da substância branca não são objecto de estudo deste trabalho, procurar-se-á rever com maior enfoque as alterações da substância cinzenta.

Relativamente às alterações documentadas na substância cinzenta, algumas têm sido correlacionadas com sintomas clínicos: as alucinações e a desorganização do pensamento associadas à redução de volume das porções anterior e posterior da circunvolução temporal superior, respectivamente [7, 10]; a redução de substância cinzenta pré-frontal possivelmente associada a sintomas negativos [7]; e o aumento dos volumes do tálamo e putamen também associados à presença de sintomas negativos [6].

De referir ainda a existência de estudos que documentam algumas diferenças entre as alterações verificadas em doentes com esquizofrenia e em doentes psicóticos com perturbação de humor. Nestes últimos não se verificaram reduções de volume regional como nos casos de esquizofrenia, mas observou-se diminuição do volume do núcleo caudado [6] e da amígdala esquerda, e aumento da porção anterior da circunvolução temporal superior [7].

---

<sup>7</sup> Diferente da atrofia cerebral, e consequente hidrocefalia de pressão normal, próprias do envelhecimento [8].

O propósito da descrição das estruturas afectadas nas perturbações psicóticas é de que estas possam orientar a compreensão das alterações funcionais que estão na génese da psicose. Uma das principais teorias que tenta explicar estes mecanismos fisiopatológicos é a teoria dopaminérgica.

Esta teoria desenvolveu-se a partir de dois dados principais: o facto de os antipsicóticos actuarem através do bloqueio da acção da dopamina, e o facto de medicamentos (como por exemplo a levodopa, análogo da dopamina muito utilizado na doença de Parkinson) e drogas (como as anfetaminas e a cocaína) que aumentam a concentração de dopamina na fenda sináptica poderem induzir psicoses [1, 3, 4, 12]. Deste modo, os sintomas psicóticos parecem resultar de uma hiperactividade dopaminérgica [4], podendo esta decorrer do aumento da quantidade de dopamina, do aumento do número de receptores dopaminérgicos, do aumento da sensibilidade destes receptores à dopamina ou de uma combinação destas três possibilidades.

A teoria dopaminérgica para a esquizofrenia considera ainda a existência de especificidade regional, o que significa que se atribuem os sintomas positivos da esquizofrenia a uma hiperestimulação da via mesolímbica<sup>8</sup> – com origem na área tegmental ventral até a algumas estruturas do sistema límbico (incluindo: a amígdala, o córtex cingulado anterior, o córtex orbitofrontal e o núcleo *accumbens*) e à porção ventral do *striatum* – e os sintomas negativos a uma hipoestimulação da via mesocortical<sup>9</sup> – que se projecta da área tegmental ventral (ATV) até ao córtex pré-frontal, a regiões parietais, à porção dorsal do *striatum* e ao tálamo [3, 4, 13, 14].

Quanto à via nigrostriada, que vai desde a substância nigra (SN)<sup>10</sup> ao *striatum*, está classicamente mais associada a fenómenos motores (estando implicada na doença de Parkinson). No entanto, estudos recentes têm demonstrado que a SN está envolvida na fisiopatologia de sintomas positivos, nomeadamente das psicoses, quando esta via dopaminérgica é hiperestimulada [15]. Apesar de a SN e a ATV terem populações de neurónios e projecções distintas [16, 17], parece existir alguma sobreposição dos alvos de projecção – da ATV para o *striatum* e da SN para o sistema límbico e regiões

---

<sup>8</sup> Associada a funções de reforço positivo, relação motivação-acção e resposta ao consumo de drogas. [13]

<sup>9</sup> Envolvida em funções como o comportamento adaptativo, a memória de trabalho e a tomada de decisões. [13]

<sup>10</sup> Núcleo situado entre o tegmentum e os pedúnculos cerebrais, presente em todo o mesencéfalo. A SN pode ser dividida numa porção dorsal, *pars compacta*, onde predominam os neurónios dopaminérgicos, e numa porção ventral, *pars reticulata*, onde predominam os GABAérgicos.

corticais –, [17, 18, 19] e também, segundo dados recentes, a via nigrostriada parece estar implicada em fenómenos como os erros de previsão de recompensa e a atribuição de “significado motivacional” [17, 18, 20]. Deste modo, considerando a hipótese de que a dopamina converte as representações neuronais de um determinado estímulo em “significado motivacional” e aplicando-a aos fenómenos psicóticos, poderá existir uma excessiva libertação de dopamina para estímulos “triviais” que, clinicamente, poderá resultar na atribuição aos referidos estímulos de um “significado motivacional” excessivo [1].

No entanto, para além de a dopamina ter sido relacionada com a psicose, alguns estudos sugerem também que a disfunção do *locus coeruleus* (LC) pode estar envolvida na origem destes sintomas. A noradrenalina é o neurotransmissor predominante neste núcleo, estando esta envolvida em processos cognitivos, de atenção<sup>11</sup> e de memória [21, 22, 23]. Um estudo *post-mortem* sobre a densidade de neurónios monoaminérgicos em diferentes estruturas cerebrais (LC, SN, ATV, núcleo dorsal da rafe) revelou a existência de correlação entre a diminuição da densidade neuronal do LC e o declínio cognitivo característico do envelhecimento [22]. Nesse sentido, vários estudos sugerem uma possível associação entre estados hiper-noradrenérgicos e sintomas positivos (hiperexcitabilidade), e entre estados hipo-noradrenérgicos e sintomas negativos (hipoexcitabilidade) [21, 24].

Um aspecto de grande relevo a salientar, no contexto de várias doenças psiquiátricas, nomeadamente na esquizofrenia, é a associação a uma maior propensão para a existência de consumo de substâncias psicoactivas [25, 26], que na sua maioria são responsáveis por aumentar a actividade dopaminérgica [13, 27, 28]. Estudos têm demonstrado que a maioria destes consumos provoca o aumento da libertação fásica de dopamina [13, 27], favorecendo as vias de reforço positivo, através da estimulação da via directa [25, 27]. As vias envolvidas neste equilíbrio de “recompensa/castigo” são a via mesolímbica e a via nigrostriada [19, 28]. Em particular, os canabinóides actuam através da inibição da libertação de GABA<sup>12</sup> nos terminais da via nigrostriada, ou seja, activam a actividade dopaminérgica desinibindo-a [29, 30].

---

<sup>11</sup> Estudos mostram que o aumento da actividade tónica deste sistema torna a resposta às libertações fásicas de noradrenalina diminuídas ou ausentes, o que dificulta a distinção de estímulos relevantes e não relevantes aumentando a distractibilidade e a incapacidade de focalizar a atenção. Por outro lado, a diminuição dos níveis tónicos de noradrenalina estão associados a sonolência e torpor [21].

<sup>12</sup> Ácido gama-aminobutírico (neurotransmissor inibidor do sistema nervoso central)

Nesta tese pretendeu-se utilizar estudos de neuroimagem por RM para estudar doentes com PEP. Para além da detecção de achados imagiológicos estruturais e da análise das dimensões do sistema ventricular, utilizaram-se sequências de RM específicas para estudar o pigmento neuromelanina (NM) no LC e na SN. A NM é um pigmento escuro presente em certos neurónios catecolaminérgicos, que resulta do metabolismo da dopamina e da noradrenalina, encontrando-se predominantemente na SN e no LC. O facto de ter grande afinidade para vários metais e compostos orgânicos faz com que tenha um papel significativo na prevenção de neurodegeneração causada por estes elementos. As suas propriedades paramagnéticas permitiram a sua visualização *in vivo* em estudos de RM [31, 32, 33, 34]. Para isso, utilizaram-se as sequências de aquisição de RM sensíveis a NM – ponderação em T1 com FSE<sup>13</sup> de alta resolução obtido em campos de 3T – onde os tecidos que a contêm se apresentam hiperintensos, sendo a intensidade do sinal proporcional à concentração de NM [32, 35]. A concentração deste pigmento é, por sua vez, indicadora da concentração dos neurotransmissores catecolaminérgicos acima referidos.

Neste sentido, utilizando estas técnicas de imagem analisaram-se doentes com PEP, englobando casos com e sem história de consumo de substâncias, estando incluídas perturbações do humor e do espectro da esquizofrenia (ou seja, esquizofrenia, perturbação delirante, perturbação esquizofreniforme, perturbação psicótica breve e perturbações esquizoaffectivas) [2].

A escolha de estudar doentes com PEP deve-se ao facto de a própria evolução da doença e a toma de antipsicóticos a longo prazo poderem induzir alterações neurológicas estruturais e funcionais que influenciariam significativamente os resultados encontrados [10]. Nesse sentido, e sendo o propósito deste estudo a observação de alterações relacionadas com a génese da psicose, optou-se por estudar doentes com PEP para averiguar a existência de possíveis alterações precoces na história natural da doença.

---

<sup>13</sup> FSE – *fast spin-echo*

## 2. Métodos

### 2.1 Doentes e Controlos

Estudo transversal caso-controlo, que incluiu 38 indivíduos: 30 doentes com PEP e 8 controlos sem história de alterações psiquiátricas, com idade e escolaridade aproximadas. No grupo de doentes com PEP, 19 tinham história de consumo de substâncias psicoactivas (grupo “consumos”), de entre as quais canabinóides, MDMA<sup>14</sup>, LSD<sup>15</sup>, cocaína e álcool, 10 doentes não tinham história de consumo de substâncias (grupo “não consumos”), e 1 doente desconhecia-se a existência de história de consumos. Os 8 controlos não tinham história de consumo destas substâncias.

Todos os doentes com PEP foram incluídos durante o período do estudo, aquando da sua admissão no Serviço de Psiquiatria do Hospital Santa Maria (HSM), diagnosticados por um psiquiatra segundo métodos qualitativos e escalas psicopatológicas para avaliação da presença de sintomas positivos e negativos.

Relativamente aos diagnósticos estabelecidos para os doentes com PEP: 16 foram diagnosticados com esquizofrenia, 1 com perturbação esquizofreniforme, 1 com perturbação psicótica breve, 1 com perturbação esquizoaffectiva, 2 com perturbação affectiva bipolar e 9 com psicose sem outra especificação.

Os doentes com PEP iniciaram terapêutica farmacológica com antipsicóticos de 2ª geração, à excepção de um que iniciou Flupentixol (antipsicótico de 1ª geração), tendo os estudos de imagem por RM sido realizados com um intervalo máximo de 2 semanas após a introdução da terapêutica.<sup>16</sup>

---

<sup>14</sup> Metilenodioximetanfetamina, mais conhecida como *ecstasy*

<sup>15</sup> Dietilamida do ácido lisérgico

<sup>16</sup> Não foi possível realizar os estudos de imagem antes do início da toma de antipsicóticos por impossibilidade de colaboração dos doentes e por não se poder protelar o tratamento apenas para aguardar a realização do exame imagiológico.



Os controlos foram recrutados entre funcionários do hospital e estudantes, emparelhados por idade e escolaridade, tendo sido, igualmente, submetidos a avaliação psiquiátrica, para excluir doenças psiquiátricas e de história de consumo de substâncias psicoactivas.

A existência de contra-indicações para a realização de um estudo de RM ou a presença de marcados artefactos de movimento que impossibilitassem o mesmo, foram critérios de exclusão para este estudo.

Todos os exames e avaliações foram realizados com a compreensão e consentimento expresso do indivíduo/familiar responsável (ou representante legal quando disponível), com aprovação da Comissão de Ética local e de acordo com a legislação nacional e a Declaração de Helsínquia.

	<b>Doentes (n = 30)</b>	<b>Controlos (n = 8)</b>
<b>Idade (mediana)</b>	22,5	25
<b>Feminino / Masculino</b>	9 / 21	0 / 8
<b>Diagnóstico:</b>		
Esquizofrenia	16	-
Perturbação esquizofreniforme	1	-
Perturbação psicótica breve	1	-
Perturbação esquizoaffectiva	1	-
Perturbação afectiva bipolar	2	-
Psicose sem outra especificação	9	-
<b>Antipsicóticos: 1ª geração / 2ª geração</b>	1 / 29	-
<b>Consumo de substâncias:</b>		
Com consumos / Sem consumos / Desconhecido	19 / 10 / 1	0 / 8 / 0
<b>Substâncias consumidas:</b>		
Canabinóides	19	-
MDMA	4	-
LSD	2	-
Cocaína	2	-
Álcool	2	-

**Tabela 1. Dados da amostra em estudo.**

## 2.2 Protocolo de RM

### 2.2.1 Protocolo de Imagem

A aquisição de imagens foi realizada no Centro Hospitalar Lisboa Norte – EP – Hospital de Santa Maria (HSM), utilizando um equipamento de RM de 3 Tesla Philips Achieva® com uma bobina de crânio de 8 canais.

O protocolo de estudo incluiu: sequências ponderadas em T1 3D (T1-W TFE)<sup>17</sup>, T2W e FLAIR para análise estrutural do parênquima encefálico e uma sequência específica ponderada em T1 (T1-W FSE) para análise da NM. Os parâmetros de cada uma das sequências referidas estão descritos na tabela 2.

	Tempo de repetição (TR) (ms)	Tempo de Eco (TE) (ms)	<i>Field of View (FOV)</i> (mm <sup>2</sup> )	<i>Voxel Size</i> (mm <sup>3</sup> )	Espessura de corte (mm)
<b>T1-W 3D TFE</b>	9,61	4,61	250 x 250	0,48 x 0,48	Sagital: 1 Axial: 2,5
<b>T2-W</b>	2292	80	240 x 180	0,65 x 0,75	4
<b>FLAIR</b>	11000 / 2800	125	230 x 183	0,7 x 0,8	5
<b>T1-W FSE</b>	606,49	10	220 x 190	0,39 x 0,39	Axial: 2,5

**Tabela 2. Parâmetros das sequências de RM utilizadas neste estudo.**

### 2.2.2 Análise das Imagens

#### Análise de alterações estruturais

Inicialmente foi efectuada uma avaliação das imagens convencionais de RM para identificação de alterações estruturais, uma vez que alguns artigos têm descrito uma maior prevalência de alterações imagiológicas patológicas em doentes com esquizofrenia, com PEP ou risco elevado para psicose [6, 7, 8, 10, 36].

<sup>17</sup> TFE – *turbo field echo*

### Análise das dimensões do sistema ventricular

Para cada doente foi efectuado o cálculo do índice de Evans – para estudo do volume ventricular – utilizando o sistema *Picture Archive and Communication System* (PACS) e recorrendo à reconstrução multiplanar da sequência T1 TFE 3D. Para tal, foram medidas – num corte axial paralelo a um plano tangente ao *rostrum* e à extremidade posterior do corpo caloso, passando pelas extremidades anteriores dos buracos de Monro – a distância máxima entre os cornos frontais dos ventrículos laterais e a distância máxima entre as tábuas internas lateralmente (figura 1). O índice de Evans foi calculado segundo a equação:

$$IE = D_{\text{cornos frontais}} / D_{\text{tábuas internas}} ,$$

IE – Índice de Evans

$D_{\text{cornos frontais}}$  – Distância máxima entre os cornos frontais dos ventrículos laterais

$D_{\text{tábuas internas}}$  – Distância máxima entre as tábuas internas lateralmente



**Figura 1.** Exemplo de medição da distância máxima entre os cornos frontais dos ventrículos laterais e distância máxima entre as tábuas internas lateralmente, (em ponderação T1 TFE 3D, reconstrução axial).

## Análise da neuromelanina

Nas sequências de RM sensíveis à NM, foi efectuada uma avaliação qualitativa do LC e uma análise quantitativa da SN. Na primeira avaliou-se, no sistema PACS, a visibilidade ou não do LC, a sua simetria e a sua intensidade de sinal que foi qualificada numa escala de 0 a 2 (0 – não visível; 1 – visível-; 2 – muito bem visível), usando-se como referência o parênquima adjacente.

Relativamente à análise quantitativa da SN, efectuou-se a segmentação manual através do sistema OsiriX® para avaliação da intensidade de sinal da SN. Para este efeito foi seleccionado o corte mediano dentre os três cortes em que a SN é visível e aí foram colocados ROIs<sup>18</sup> circulares com uma área de 4,026mm<sup>2</sup> nas metades externa e interna da SN e no pedúnculo cerebral anteriormente, à esquerda e à direita, registando-se as médias resultantes em cada um desses pontos, como mostra a figura 2. Posteriormente realizou-se o cálculo do *contrast ratio* (CR) para cada metade de cada SN utilizando a seguinte equação:

$$CR_{SN(I/E)} = (IS_{SN(I/E)} - IS_{PC}) / IS_{PC}, [37]$$

$CR_{SN(I/E)}$  – *Contrast ratio* da SN (porção interna / porção externa)

$IS_{SN(I/E)}$  – Intensidade de sinal da SN (porção interna / porção externa)

$IS_{PC}$  – Intensidade de sinal do pedúnculo cerebral

---

<sup>18</sup> ROI – *region of interest*



**Figura 2. Exemplos da colocação de ROIs na SN.** ROIs circulares com uma área de  $4,026\text{mm}^2$  colocados nas metades externa e interna da SN e no pedúnculo cerebral anteriormente, à esquerda e à direita (em ponderação T1 FSE, axial).

## 2.3 Análise Estatística

A escolha das medidas de descrição estatística e do tipo de testes a realizar foi condicionada pelo tamanho da amostra, sendo que em face do número reduzido de controlos neste estudo, optou-se por utilizar as medianas e os testes não paramétricos, respectivamente. Para além disso, as amostras foram consideradas independentes [38, 39, 40].<sup>19</sup>

A frequência de presença de achados imagiológicos e a avaliação qualitativa do LC foram testadas recorrendo ao teste de Fisher.

Relativamente ao valor do Índice de Evans e à avaliação da intensidade de sinal da SN foram utilizados os testes de Mann-Whitney – para comparação entre doentes e controlos – e de Kruskal-Wallis – para comparação entre doentes com consumos de substâncias, doentes sem consumos e controlos.

<sup>19</sup> Os testes não paramétricos são utilizados quando os dados em questão não apresentam uma distribuição normal, ou a sua distribuição é desconhecida e não se pode supor que seja normal [38, 39, 40].

## Métodos

No caso dos valores de intensidade de sinal da SN foi averiguada a existência de *outliers* para cada grupo da amostra em estudo (doentes, consumos, não consumos e controlos) do seguinte modo:

$$x \text{ é outlier se } < Q1 - 1,5*DIQ \text{ ou } > Q3 + 1,5*DIQ, [41]$$

$x$  – Valor observado

$Q1$  – 1º quartil do grupo em questão

$Q3$  – 3º quartil do grupo em questão

$DIQ$  – Diferença inter-quartis (ou seja,  $Q3 - Q1$ )

As hipóteses colocadas foram testadas segundo um nível de significância de 0,05. Toda a análise estatística foi realizada no *Microsoft Excel*.

### 3. Resultados

O estudo analisou 30 doentes com PEP, com uma mediana de idades de 22,5 anos, compreendidas entre os 15 e os 34 anos, e 8 controlos com uma mediana de idades de 25 anos, compreendidas entre os 21 e os 31 anos, e com um nível de escolaridade semelhante. Não se identificaram diferenças estatisticamente significativas de idades entre doentes e controlos (tabela 3a) e entre os grupos de doentes com consumos, sem consumos e controlos (tabela 3b).

	Doentes (n = 30)	Controlos (n = 8)	<i>P-value</i>
<b>Idade</b> (mediana)	22,5	25	0,076
<b>Feminino / Masculino</b>	9 / 21	0 / 8	-

**Tabela 3a. Idades e género da amostra em estudo.** O *p-value* foi calculado através do teste de Mann-Whitney.

	Consumos (n=19)	Não Consumos (n=10)	Controlos (n=8)	<i>P-value</i>
<b>Idade</b> (mediana)	23	21,5	25	0,279
<b>Feminino / Masculino</b>	4 / 15	5 / 5	0 / 8	-

**Tabela 3b. Idades e género dos grupos de consumos, não consumos e controlos.** O *p-value* foi calculado através do teste de Kruskal-Wallis.

#### 3.1 Alterações Estruturais Identificadas com Sequências Convencionais

Quanto à presença de alterações estruturais, todos os achados extracranianos foram excluídos, nomeadamente hipertrofia de tecido linfóide na nasofaringe, quistos de retenção submucosos nos seios maxilares, sinusopatias e gânglios linfáticos latero-

cervicais. As alterações imagiológicas foram consideradas conforme a sua relevância clínica segundo uma definição dada por Katzman et al [42], onde se consideram quatro categorias: sem necessidade de referenciação; recomendado acompanhamento de rotina; com necessidade de investigação não emergente; referenciação imediata. Destas categorias resultou que se seleccionaram como positivos os seguintes achados: lipoma, quisto aracnoideu com efeito de massa, focos de hipersinal na substância branca subcortical, quisto da glândula pineal com mais de 10mm, depósitos ferromagnéticos no *globus pallidus* e na porção interna da SN e ectasia difusa dos sulcos corticais relativamente ao esperado para a idade. Pelo contrário não foram consideradas variantes anatómicas e posicionamento das amígdalas cerebelosas a ultrapassar o buraco occipital sem critérios patológicos para o grupo etário [36, 43]. (tabela 4a)

Achados Imagiológicos	Doentes (n=30)	Controlos (n=8)	P-value
Focos punctiformes de hipersinal na substância branca	4	0	-
Quisto na região da glândula pineal >10mm	1	0	-
Depósitos ferromagnéticos no <i>Globus Pallidus</i> e porção interna da SN	1	0	-
Ectasia difusa dos sulcos corticais relativamente ao esperado para a idade	2	0	-
Quisto aracnoideu com efeito de espaço	1	0	-
Lipoma	1	0	-
<b>Presença de achados imagiológicos</b>	30%	0%	0,159

**Tabela 4a. Achados imagiológicos detectados no grupo de doentes e controlos.** O *p-value* foi calculado através do teste de Fisher.

Da análise aos achados imagiológicos detectados neste estudo verificou-se que estes existem com alguma frequência no grupo de doentes (30%), contrastando com o grupo de controlos onde não foi encontrado nenhum achado que se pudesse considerar positivo segundo os critérios acima referidos. De notar que os focos hiperintensos na substância branca subcortical foram as alterações mais frequentemente encontradas de entre aquelas consideradas relevantes.

Foi também realizada a comparação entre os grupos de consumos, não consumos e controlos, tendo-se verificado no grupo sem consumo de substâncias uma frequência



de achados imagiológicos ligeiramente mais elevada que no grupo com consumos. (tabela 4b)

	Consumos (n=19)	Não Consumos (n=10)	Controlos (n=8)	<i>P-value</i>
<b>Presença de Achados Imagiológicos</b>	26%	30%	0%	0,282

**Tabela 4b. Frequência de achados imagiológicos nos grupos de consumos, não consumos e controlos.** O *p-value* foi calculado através do teste de Fisher.

### 3.2 Análise das Dimensões do Sistema Ventricular

No grupo de doentes com PEP identificou-se uma mediana dos valores do índice de Evans ligeiramente mais elevada do que no grupo de controlos, e dentro dos primeiros ligeiramente mais elevada nos doentes com consumos do que nos doentes sem consumos. No entanto, em nenhum dos estudos comparativos realizados as diferenças foram estatisticamente significativas.

	Doentes (n=30)	Controlos (n=7)	<i>P-value</i>
<b>Índice de Evans</b>	0,258	0,252	0,469

**Tabela 5a. Índice de Evans comparando doentes e controlos.** Os valores apresentados correspondem às medianas. O *p-value* foi calculado através do teste de Mann-Whitney.

	Consumos (n=19)	Não Consumos (n=10)	Controlos (n=7)	<i>P-value</i>
<b>Índice de Evans</b>	0,259	0,256	0,252	0,954

**Tabela 5b. Índice de Evans comparando consumos, não consumos e controlos.** Os valores apresentados correspondem às medianas. O *p-value* foi calculado através do teste de Kruskal-Wallis.

### 3.3 Análise da Neuromelanina – *Locus Coeruleus*

Quanto à avaliação qualitativa do LC verificou-se que no grupo de doentes este era, com maior frequência, não visível, não sendo essa diferença significativa. Relativamente à existência de assimetria, não se detectaram diferenças entre os dois grupos (tabela 6a).

	Não visível Esquerda	Não visível Direita	Assimetria
<b>Doentes (n=30)</b>	33%	30%	30%
<b>Controlos (n=7)</b>	14%	0%	43%
<b>P-value</b>	0,649	0,160	0,659

**Tabela 6a. Visibilidade (à esquerda e à direita) e assimetria do *Locus Coeruleus* nos grupos de doentes e controlos.** As frequências das observações são apresentadas em percentagem. O *p-value* foi calculado através do teste de Fisher.

Relativamente à intensidade, o LC mostrou-se mais frequentemente em valores extremos (0 – não visível, ou 2 – mais hiperintenso) no grupo de doentes, mas as diferenças não foram significativas comparativamente ao grupo de controlos (tabela 7a).

Intensidade	Doentes Esquerda	Controlos Esquerda	Doentes Direita	Controlos Direita
<b>0</b>	33%	14%	30%	0%
<b>1</b>	60%	71%	50%	86%
<b>2</b>	7%	14%	20%	14%
<b>P-value: 0 / 1 / 2</b>	0.536		0.196	
<b>P-value: 0+2 / 1</b>	0.687		0.113	

**Tabela 7a. Intensidade de sinal do *Locus Coeruleus* (à esquerda e à direita) nos grupos de doentes e controlos.** As frequências das observações são apresentadas em percentagem. O *p-value* foi calculado através do teste de Fisher.

Na observação do LC em doentes com consumos *versus* doentes sem consumos, comparativamente com o grupo controlo, apesar de no primeiro grupo se identificarem frequências mais elevadas de LC não visíveis e de assimetria, também não se detectaram diferenças significativas entre estes grupos.

	Não visível Esquerda	Não visível Direita	Assimetria
<b>Consumos (n=19)</b>	47%	37%	42%
<b>Não consumos (n=10)</b>	10%	20%	10%
<b>P-value</b>	0.098	0.431	0.107

**Tabela 6b. Visibilidade (à esquerda e à direita) e assimetria do *Locus***

***Coeruleus* nos grupos de consumos e não consumos.** As frequências das observações são apresentadas em percentagem. O *p-value* foi calculado através do teste de Fisher.

A nível de intensidade do LC não se registaram diferenças significativas entre os diferentes grupos, mas o de doentes com consumos apresentou mais frequentemente valores extremos (0 – não visível, ou 2 – mais hiperintenso) (tabela 7b).

Intensidade	Consumos Esquerda	Não Consumos Esquerda	Consumos Direita	Não Consumos Direita
<b>0</b>	47%	10%	37%	20%
<b>1</b>	53%	80%	42%	70%
<b>2</b>	0%	10%	21%	10%
<b>P-value: 0 / 1 / 2</b>	0.063		0.557	
<b>P-value: 0+2 / 1</b>	0.234		0.245	

**Tabela 7b. Intensidade de sinal do *Locus Coeruleus* (à esquerda e à direita) nos grupos de consumos e não consumos.** As frequências das observações são apresentadas em percentagem. O *p-value* foi calculado através do teste de Fisher.

### 3.4 Análise da Neuromelanina – Substância Nigra

Na avaliação da intensidade de sinal da SN (tabela 8a), com excepção da porção externa à esquerda, identificou-se uma maior intensidade de sinal na SN dos doentes com PEP em relação à dos controlos, com uma tendência para o CR ser maior nos doentes, particularmente nas porções internas da SN.

	Doentes (n=30)	Controlos (n=8)	<i>P-value</i>
<b>Interna Esq.</b>	16,21%	14,03%	0,158
<b>Interna Dta.</b>	13,79%	11,87%	0,071
<b>Externa Esq.</b>	9,46%	9,46%	0,259
<b>Externa Dta.</b>	11,29%	9,87%	0,141

**Tabela 8a. Contrast Ratio nas diferentes porções da Substância Nigra, comparando doentes e controlos.** Os valores apresentados em percentagem correspondem às medianas. O *p-value* foi calculado através do teste de Mann-Whitney.

Verificou-se que, tanto nos doentes como nos controlos, existe um CR maior nas porções internas da SN (tabela 9a).

	Doentes	Controlos	<i>P-value</i>
<b>Interna (esq. + dta.)</b>	14,77%	12,73%	0,018
<b>Externa (esq. + dta.)</b>	10,03%	9,83%	0,400
<i>P-value</i>	2,2E-09	0,005	---

**Tabela 9a. Contrast Ratio nas porções interna e externa da Substância Nigra (incluindo ambos os lados esquerdo e direito) comparando doentes e controlos.** (sem outliers<sup>20</sup>) Os valores apresentados em percentagem correspondem às medianas. O *p-value* foi calculado através do teste de Mann-Whitney.

Foi identificada, novamente uma tendência para CR maiores no grupo de doentes com PEP (tabela 9a), tendo sido obtidos resultados estatisticamente significativos na comparação, entre doentes e controlos, das porções internas (esquerda e direita) da SN.

Esta avaliação da intensidade de sinal da SN foi também realizada comparando consumos, não consumos e controlos (tabela 8b).

Identificou-se a existência, nas porções internas da SN, de um padrão de valores mais elevados de CR nos doentes com consumos de substâncias do que aqueles sem história desses consumos, e estes por sua vez com um CR ligeiramente maior que os controlos. Note-se ainda que a diferença entre doentes com consumos e sem consumos

<sup>20</sup> Foram retirados 4 outliers: 3 valores da porção externa da SN no grupo de doentes, 1 valor da porção interna da SN no grupo de controlos.

é, à excepção da porção externa esquerda, francamente maior que a destes últimos para os controlos.

	Consumos	Não Consumos	Controlos	<i>P-value</i>
<b>Interna Esq.</b>	17,15%	14,63%	14,03%	0,495
<b>Interna Dta.</b>	14,80%	11,88%	11,87%	0,088
<b>Externa Esq.</b>	8,94%	10,50%	9,46%	0,161
<b>Externa Dta.</b>	11,50%	9,28%	9,87%	0,457

**Tabela 8b. Contrast Ratio nas diferentes porções da Substância Nigra, comparando consumos, não consumos e controlos.** (sem *outliers*<sup>21</sup>) Os valores apresentados em percentagem correspondem às medianas. O *p-value* foi calculado através do teste de Kruskal-Wallis.

Considerando o facto de que a comparação entre dois grupos pelo teste de Mann-Whitney tem maior poder estatístico que a realizada entre três ou mais grupos com *p-values* calculados pelo teste de Kruskal-Wallis, optou-se por realizar uma comparação dois-a-dois entre consumos, não consumos e controlos do CR nas diferentes porções da SN (tabela 10). De destacar que se verificou a existência de um CR significativamente mais elevado da porção interna direita da SN do grupo de consumos em oposição a qualquer um dos outros grupos. Também se identificou uma diferença significativa na porção externa esquerda da SN quando comparados doentes consumos e sem consumos, tendo estes últimos o CR mais elevado.

	Consumos vs Não Consumos	Consumos vs Controlos	Não Consumos vs Controlos
<b>Interna Esq.</b>	0,246	0,121	0,395
<b>Interna Dta.</b>	0,040	0,035	0,462
<b>Externa Esq.</b>	0,032	0,170	0,231
<b>Externa Dta.</b>	0,208	0,111	0,500

**Tabela 10. Comparação dois-a-dois do Contrast Ratio nas diferentes porções da Substância Nigra entre consumos, não consumos e controlos, com *p-values* calculados pelo teste de Mann-Whitney.** (sem *outliers*<sup>21</sup>)

<sup>21</sup> Excluíram-se desta comparação 4 valores *outliers*: 1 da porção externa direita do grupo de consumos, mais 1 da porção interna direita e 2 da porção externa esquerda do grupo de não consumos.

## 4. Discussão

O estudo de neuro-imagem por RM em fases iniciais da psicose, especialmente em doentes com PEP, em que a influência da cronicidade da doença ou do tratamento com antipsicóticos é menor, demonstrou alterações no pigmento NM, particularmente na SN, que se correlacionam com o consumo de drogas psicoactivas. Utilizando sequências de RM sensíveis à NM, identificaram-se medianas da intensidade de sinal da SN mais elevadas nos doentes com PEP do que nos controlos, e dentro dos primeiros, mais elevadas no grupo com consumos do que no grupo sem consumos.

Na análise do sinal da NM pretendeu-se avaliar a possível existência de alterações da concentração deste pigmento que possam, indirectamente, estar relacionadas com alterações de neurotransmissores catecolaminérgicos como a noradrenalina e a dopamina. Existem alguns estudos em doentes com esquizofrenia em que foi utilizado este tipo de análise na SN e no LC. Shibata et al. [44] e Sazaki et al. [45] encontraram CR mais elevados na SN de doentes com esquizofrenia do que nos controlos, sem ter obtido, no entanto, diferenças estatisticamente significativas. Essa diferença foi significativa em Sazaki et al. [45] quando comparados doentes com esquizofrenia e doentes com depressão. Noutro estudo mais recente, Watanabe et al. [37] utilizou uma amostra maior e registou uma diferença significativa no CR da SN entre doentes com esquizofrenia e controlos, mostrando-se mais elevado nos primeiros. Relativamente ao CR do LC, apenas Shibata et al. detectou uma diferença de relevo na qual o CR do LC se encontrava diminuído no grupo de doentes com depressão em oposição ao grupo com esquizofrenia e aos controlos.

Apesar de a maioria das comparações realizadas neste estudo não ser estatisticamente significativa, o padrão de aumento de intensidade de sinal no grupo do PEP apresentou alguma consistência (registando-se em 3 dos 4 pontos medidos por

indivíduo) o que está de acordo com resultados publicados em estudos anteriores [37, 44, 45]. Estes dados poderão corroborar a teoria dopaminérgica de que os sintomas psicóticos estão associados a maior actividade da dopamina [3, 4, 12], pois a maior intensidade de sinal indica existência de mais NM nesse local, que resulta de uma maior degradação da dopamina, ou seja, maior actividade dopaminérgica. Além disso, ao considerar todos os CR obtidos, tanto à esquerda como à direita, obteve-se uma diferença estatisticamente significativa entre as porções internas da SN dos doentes com PEP relativamente aos controlos. O mesmo não se identificou nas porções externas (houve uma discrepância significativa entre os valores registados nas porções internas e aqueles registados nas porções externas da SN). Esta diferença pode ser atribuída ao facto de a porção interna da SN ser a área de particular alteração no PEP (tendo a SN padrões de alteração diversos nas suas diferentes regiões). Contudo, não se pode excluir o facto de esta ser uma zona mais hiperintensa e melhor delimitada, condicionando possivelmente um menor erro de medição.

No que diz respeito à comparação entre os grupos de consumos, não consumos e controlos, registou-se a existência de uma diferença significativa no CR da porção interna direita da SN do grupo de consumos para qualquer um dos outros dois grupos. Este aumento da intensidade de sinal poderá estar relacionado com o facto de o consumo de substâncias aumentar a actividade dopaminérgica, nomeadamente com os canabinóides que actuam na via nigrostriada [29, 30]. De notar que também foi obtida uma diferença significativa na porção externa esquerda da SN quando comparados os grupos de consumos e não consumos, sendo que neste caso foi o grupo de doentes sem consumo de substâncias a apresentar o CR mais elevado. No entanto, nenhum destes grupos registou diferenças com o grupo de controlos, nem este padrão de intensidade de sinal se verificou na porção externa direita ou nas porções internas da SN, o que poderá indicar outros factores que alterem os resultados desta medição em particular.

Estes resultados colocam a metade interna da SN como um alvo pertinente para mais estudos, não só sobre a etiologia dopaminérgica dos sintomas psicóticos, mas também sobre as vias neuronais envolvidas em diversos fenómenos cognitivos e no sistema de recompensa e o efeito de substância psicoactivas na génese do PEP.

Na avaliação qualitativa do LC, este núcleo foi mais vezes não visível nos doentes com PEP, e dentro destes, naqueles com consumo de substâncias do que nos

restantes grupos estudados. Quando foi avaliada a intensidade do LC verificou-se que os doentes com PEP, e dentro destes o grupo de consumos, apresentavam mais frequentemente valores extremos (isto é, LC não visível ou mais hiperintenso que o normal). Estes resultados poderiam indiciar a existência de desequilíbrio do sistema noradrenérgico em doentes e consumidores de substâncias, que estaria relacionado com a génese de alguns dos sintomas manifestados nestes casos, como ansiedade, irritabilidade, instabilidade emocional e distractibilidade – em estados hiper-noradrenérgicos –, ou sonolência e insensibilidade ao *stress* – em estados hiponoradrenérgicos [21, 24]. No entanto, estes resultados carecem de mais estudos com amostras de maiores dimensões e com possíveis análises quantitativas.

Apesar de não ser consensual que as alterações estruturais existam com maior frequência em doentes com psicose do que em controlos saudáveis [43], têm sido publicados artigos que afirmam que estas se encontram presentes não só em casos de doença estabelecida mas também em doentes com PEP [6, 7, 8, 10, 36].

Relativamente aos achados imagiológicos encontrados neste estudo, apesar de a diferença não ter sido estatisticamente significativa, identificaram-se alterações em quase um terço dos doentes, em oposição à ausência total no grupo de controlos. A presença de diferentes achados imagiológicos em doentes com PEP pode sugerir a existência de uma predisposição para alterações inespecíficas que possam estar associadas a alterações desenvolvimento, mas merecem estudos com maior número de indivíduos [36].

As hiperintensidades na substância branca estão geralmente relacionadas com a presença de factores de risco cardiovascular, e existem alguns estudos com resultados divergentes sobre a incidência destas na esquizofrenia e associações destes achados com a perturbação afectiva bipolar [46]. No presente estudo, apesar de as hiperintensidades na substância branca terem sido as alterações encontradas com maior frequência, não o foram em número suficiente que permita afirmar a existência de uma associação com o PEP e não foi encontrada nenhuma correlação entre estas alterações e a perturbação afectiva bipolar.

Constatou-se também que dentro do grupo de doentes a frequência de achados imagiológicos foi relativamente semelhante entre o grupo de consumos e o grupo de não



consumos, o que poderá sugerir que o consumo de substâncias não tem influência sobre o desenvolvimento destas alterações. Contudo, estes resultados deveriam ser confirmados com amostras de maior dimensão.

No estudo das dimensões do sistema ventricular de doentes com PEP não se identificou aumento significativo do volume dos ventrículos relativamente aos controlos. O Índice de Evans não foi positivo para ventriculomegália ( $> 0,3$ ) e não foram encontrados valores com padrão diferenciador em qualquer dos grupos comparados. Considerando que o Índice de Evans revelou dados válidos para aferir o volume dos ventrículos, e que a existência de ventriculomegália está associada a diminuição do volume da substância cinzenta [6, 8], poder-se-ia inferir que esta perda de tecido neuronal estivesse correlacionada com a progressão da doença, verificando-se apenas em fases mais avançadas da mesma ou estando associada a terapêutica prolongada com anti-psicóticos [7, 10]. No entanto, a ventriculomegália tem sido uma das alterações mais consistentemente encontradas em estudos de avaliação imagiológica estrutural em doentes com esquizofrenia, estando descrita tanto em fase de doença avançada como no PEP [6, 7, 47], o que sugere que possa existir uma alteração da substância cinzenta em fases iniciais da doença ou ainda antes da manifestação dos sintomas.

Relativamente a estes dados, é necessário referir as limitações inerentes aos métodos utilizados, nomeadamente quanto à sensibilidade do índice de Evans para detectar pequenas alterações do volume dos ventrículos. Na verdade, existem estudos que desvalorizam a fidedignidade deste índice na detecção de ventriculomegália, por exemplo Yamada et al. [48] refere que a medição de dimensões numa direcção vertical apresenta maior especificidade (do que as medidas segundo o eixo das abcissas) para a detecção de hidrocefalia de pressão normal idiopática. Portanto, seria pertinente, em doentes com psicose, proceder a uma medição utilizando índices de direcções diferentes para testar a sua validade e compará-los com métodos de cálculo de volume mais precisos, nomeadamente métodos de volumetria.

## 4.1 Limitações do Estudo

É importante realçar que a principal limitação, transversal às diferentes medições realizadas, foi o tamanho da amostra, nomeadamente o número reduzido de elementos no grupo de controlos e a discrepância de número entre estes e os doentes, ou entre estes e os grupos de consumos e não consumos. Este factor poderá ter impacto sobre os cálculos de significância estatística.

De referir também que todos os doentes incluídos no estudo, apesar de em contexto de primeiro episódio, estavam já sob antipsicóticos, sendo que estes fármacos têm capacidade de influenciar os níveis de NM [37]. No entanto, todos os estudos de RM foram realizados com um intervalo inferior a 2 semanas desde o início da terapêutica pelo que se pensa que este factor não tenha um impacto significativo nos dados obtidos.

Relativamente à comparação entre diferentes patologias psiquiátricas indutoras de PEP, esta não foi realizada devido ao número reduzido de doentes com diagnóstico de perturbações do humor e do espectro da esquizofrenia, que não a fossem a esquizofrenia propriamente dita.

Na medição da intensidade de sinal da SN, a colocação manual de ROIs pode estar sujeita a alguma heterogeneidade na definição anatómica das regiões cerebrais e consequentemente à introdução de vieses nas medições efectuadas (figura 2).

Face a estas limitações, seria pertinente a realização de estudos com amostras maiores, aumentando o poder de detecção de alterações e permitindo realizar as comparações entre as diferentes patologias psiquiátricas acima referidas. Sugere-se, adicionalmente, a realização de análises quantitativas e semi-automáticas dos volumes intracranianos e da intensidade de sinal do LC.

## 4.2 Conclusões

Os estudos de imagem com protocolos específicos podem detectar alterações em doentes com PEP e vir a possibilitar uma investigação fisiopatológica das psicoses. Utilizando sequências específicas foi possível identificar alterações do pigmento NM na metade interna da SN em doentes com PEP sugestivas de um possível aumento da

actividade dopaminérgica, sendo estas alterações mais evidentes em doentes com consumos de substâncias, nomeadamente canabinóides.

Estas investigações abrem caminho para múltiplos projectos futuros nesta área, enfatizando o papel dos estudos de RM na avaliação do PEP e das psicoses em geral.

## **Agradecimentos**

Em face do trabalho aqui exposto gostaria de prestar os devidos agradecimentos a quem contribuiu para a realização do mesmo. Em primeiro lugar agradeço à Professora Doutora Sofia Reimão pela orientação, pela disponibilidade e pelo incentivo a que esta tese fosse mais do que uma mera entrega de um trabalho de faculdade, podendo eventualmente dar alguma contribuição à investigação científica.

Agradeço também à Doutora Inês Chendo pela revisão daquilo que é mais do âmbito da psiquiatria.

Ainda uma palavra de reconhecimento ao Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, representado pela Professora Doutora Rita Nunes, pela colaboração a nível de investigação científica com o Hospital Santa Maria, donde agradeço em particular à Engenheira Marta Tavares por toda a disponibilidade para esclarecimentos sobre a amostra em estudo e outros de ordem mais técnica.

## Bibliografia

- [1]. Tost H, Alam T, Meyer-Lindenberg A. (2010). Dopamine and Psychosis: Theory, Pathomechanisms and Intermediate Phenotypes. *Neurosci Biobehav Rev.* **34**: 689–700.
- [2]. Arciniegas DB. (2015). Psychosis. *Continuum (Minneap Minn)*. **21**:715–736
- [3]. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. (1991). *Principles of neural science*. 3<sup>a</sup> edição, Appleton & Lange. Connecticut. Capítulo IX
- [4]. Howes OD, Kapur S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* **35**: 549-62.
- [5]. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5<sup>th</sup> edition, American Psychiatric Publishing. Washington, D.C.
- [6]. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* **49**: 1–52.
- [7]. McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. (1999). MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* **45**: 1099–1119.
- [8]. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. (2013). Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* **37**: 1680–1691.
- [9]. Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I. (2013). Schizophrenia – what does structural MRI show? *Tidsskr Nor Lægeforen.* **(8)**: 133:850.

- [10]. Chung Y, Cannon TD. (2015). Brain Imaging During the Transition from Psychosis Prodrome to Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* **203**: 336–341.
- [11]. Rigucci S, Santi G, Corigliano V, Imola A, Rossi-Espagnet C, Mancinelli I, De Pisa E, Manfredi G, Bozzao A, Carducci F, Girardi P, Comparelli A. (2016). White matter microstructure in ultra-high risk and first episode schizophrenia: A prospective study. *Psychiatry Research.* **247**: 42-48
- [12]. Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de psiquiatria clínica*. Reimpressão de 2015, LIDEL – edições técnicas. Lisboa. Capítulo 10
- [13]. Ernst M, Luciana M. (2015). Neuroimaging of the dopamine/reward system in adolescent drug use. *CNS Spectr.* **20**: 427-41.
- [14]. Luo SX, Huang EJ. (2016). Dopaminergic Neurons and Brain Reward Pathways - From Neurogenesis to Circuit Assembly. *Am J Pathol.* **186**: 478–488.
- [15]. Rice MW, Roberts RC, Melendez-Ferro M, Perez-Costas E. (2016). Mapping dopaminergic deficiencies in the substantia nigra/ventral tegmental area in schizophrenia. *Brain Struct Funct.* **221**: 185–201.
- [16]. Murty VP, Shermohammed M, Smith DV, Carter RM, Huettel SA, Adcock RA. (2014). Resting State Distinguish Human Ventral Tegmental Area from Substantia Nigra. *Neuroimage.* **100**: 580–589.
- [17]. Bissonette GB, Roesch MR. (2016). Development and function of the midbrain dopamine system: what we know and what we need to. *Genes Brain Behav.* **15**: 62–73.
- [18]. Perez-Costas E, Melendez-Ferro M, Roberts RC. (2010). Basal ganglia pathology in schizophrenia: dopamine connections and anomalies. *J Neurochem.* **113**: 287–302.
- [19]. Wise RA. (2009). Roles for nigrostriatal--not just mesocorticolimbic--dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci.* **32(10)**: 517-24.
- [20]. Ilango A, Kesner AJ, Keller KL, Stuber GD, Bonci A, Ikemoto S. (2014). Similar Roles of Substantia Nigra and Ventral Tegmental Dopamine Neurons in Reward and Aversion. *J Neurosci.* **34**: 817–822.
- [21]. Russell TA, Arcuri SM. (2015). A Neurophysiological and Neuropsychological Consideration of Mindful Movement: Clinical and Research Implications. *Front Hum Neurosci.* **9**: 282.

- [22]. Mather M, Harley CW. (2016). The Locus Coeruleus: Essential for Maintaining Cognitive Function and the Aging Brain. *Trends Cogn Sci.* **20**: 214-26.
- [23]. Schwarz LA, Luo L. (2015). Organization of the locus coeruleus-norepinephrine system. *Curr Biol.* **25**: R1051-6.
- [24]. Yamamoto K, Shinba T, Yoshii M. (2014). Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: a pathophysiological view. *Psychiatry Clin Neurosci.* **68**: 1-20.
- [25]. Ikemoto S, Bonci A. (2014). Neurocircuitry of drug reward. *Neuropharmacology.* **76**: 329-41
- [26]. Thompson JL, Urban N, Slifstein M, Xu X, Kegeles LS, Girgis RR, Beckerman Y, Harkavy-Friedman JM, Gil R, Abi-Dargham A. (2013). Striatal dopamine release in schizophrenia comorbid with substance dependence. *Mol Psychiatry.* **18**: 909-15.
- [27]. Volkow ND, Morales M. (2015). The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* **162**: 712-25
- [28]. Volkow ND, Baler RD. (2014). Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology.* **76**: 235-49.
- [29]. Fitzgerald ML, Shobin E, Pickel VM. (2012). Cannabinoid modulation of the dopaminergic circuitry: implications for limbic and striatal output. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* **38**: 21-9.
- [30]. Barrot M, Sesack SR, Georges F, Pistis M, Hong S, Jhou TC. (2012). Braking dopamine systems: a new GABA master structure for mesolimbic and nigrostriatal functions. *J Neurosci.* **32**: 14094-101.
- [31]. Reimão S, Pita Lobo P, Neutel D, Correia Guedes L, Coelho M, Rosa MM, Ferreira J, Abreu D, Gonçalves N, Morgado C, Nunes RG, Campos J, Ferreira JJ. (2015). Substantia nigra neuromelanin magnetic resonance imaging in de novo Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* **22**: 540-6.
- [32]. Nakamura K, Sugaya K. (2014). Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging: a promising technique for depicting tissue characteristics containing neuromelanin. *Neural Regen Res.* **9**: 759–760.

- [33]. Hashido T, Saito S. (2016). Quantitative T1, T2, and T2\* Mapping and Semi-Quantitative Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging of the Human Midbrain. *PLoS One*. **11**: e0165160.
- [34]. Zecca L, Tampellini D, Gerlach M, Riederer P, Fariello RG, Sulzer D. (2001). Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behavior. *Mol Pathol*. **54**: 414–418.
- [35]. Sasaki M, Shibata E, Kudo K, Koujiro T. (2008). Neuromelanin-Sensitive MRI Basics, Technique, and Clinical Applications. *Clin Neuroradiol*. **18**: 147-153.
- [36]. Borgwardt SJ, Radue EW, Götz K, Aston J, Drewe M, Gschwandtner U, Haller S, Pflüger M, Stieglitz RD, McGuire PK, Riecher-Rössler A. (2006). Radiological findings in individuals at high risk of psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **77**: 229–233.
- [37]. Watanabe Y, Tanaka H, Tsukabe A, Kunitomi Y, Nishizawa M, Hashimoto R, Yamamori H, Fujimoto M, Fukunaga M, Tomiyama N. (2014). Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS One*. **9**: e104619.
- [38]. Ali Z, Bhaskar SB. (2016). Basic statistical tools in research and data analysis. *Indian J Anaesth*. **60**: 662–669.
- [39]. Bewick V, Cheek L, Ball J. (2004). Statistics review 10: Further nonparametric methods. *Crit Care*. **8**: 196–199.
- [40]. Whitley E, Ball J. (2002). Statistics review 6: Nonparametric methods. *Crit Care*. **6**: 509-13.
- [41]. Ramos Pinto R. (2012). *Introdução à análise de dados Com recurso ao SPSS*. 2ª edição, Edições Sílabo. Lisboa. Capítulo 2, p. 66
- [42]. Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ. (1999). Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. *JAMA*. **282**: 36-9.
- [43]. Sommer IE, de Kort GAP, Meijering AL, Dazzan P, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, van Haren NEM. (2013). How Frequent Are Radiological Abnormalities in Patients With Psychosis? A Review of 1379 MRI Scans. *Schizophr Bull*. **39**: 815–819.



- [44]. Shibata E, Sasaki M, Tohyama K, Otsuka K, Endoh J, Terayama Y, Sakai A. (2008). Use of neuromelanin-sensitive MRI to distinguish schizophrenic and depressive patients and healthy individuals based on signal alterations in the substantia nigra and locus ceruleus. *Biol Psychiatry*. **64**: 401-6.
- [45]. Sasaki M, Shibata E, Ohtsuka K, Endoh J, Kudo K, Narumi S, Sakai A. (2010). Visual discrimination among patients with depression and schizophrenia and healthy individuals using semiquantitative color-coded fast spin-echo T1-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology*. **52**: 83-9.
- [46]. Zanetti MV, Schaufelberger MS, de Castro CC, Menezes PR, Scazufca M, McGuire PK, Murray RM, Busatto GF. (2008). White-matter hyperintensities in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. **193**(1): 25-30.
- [47]. Fannon D, Tennakoon L, Sumich A, O'Ceallaigh S, Doku V, Chitnis X, Lowe J, Soni W, Sharma T. (2000). Third ventricle enlargement and developmental delay in first-episode psychosis: preliminary findings. *Br J Psychiatry*. **177**: 354-9.
- [48]. Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K. (2015). Optimal Diagnostic Indices for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Based on the 3D Quantitative Volumetric Analysis for the Cerebral Ventricle and Subarachnoid Space. *AJNR Am J Neuroradiol*. **36**: 2262-9.